Über die Wirkung von Histamin, Histamin-Atropin und Histamin-Pilokarpin auf die Magensekretion

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

genehmigt von der

Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

von

HERMANN ZWECKER
aus Waldfischbach (Pfalz)

Tag der Promotion: 15. Januar 1932

Druck: Doktordruck — Graphisches Institut Paul Funk,
Berlin SW 68, Friedrichstr. 231

154

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

Dekan: Prof. Dr. G. v. Bergmann
Referent: Priv.-Doz. Dr. Kalk
Correferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Wirkung von Histamin, Histamin=Atropin und Histamin=Pilokarpin auf die Magensekretion.

Die ersten wichtigen Untersuchungen am Magen überhaupt machte 1833 der kanadische Arzt Beaumont, der Gelegenheit hatte, an einem Pelzjäger, der nach einem Magenschuß eine Magenfistel zurückbehielt, Untersuchungen des Magensaftes anzustellen. Dann unternahm man auch in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts an anderen Stellen den Versuch, die Funktionen des Magens, besonders die Sekretion des Magens, zu studieren. Zuerst gingen von Bassow und Blondlot daran, den Magensaft beim Hunde zu untersuchen. Der Magensaft wurde durch eine künstliche Magenfistel gewonnen. Dieser Magensaft war jedoch mit Speiseresten und Schleim aus dem Nasenrachenraum derart vermischt, daß exakte Resultate nicht erzielt werden konnten. Erst Pawlow und Schumerow Semalowski war es vorbehalten, reinen Magensaft in größeren Mengen zu gewinnen, und zwar dadurch, daß sie sich auch der künstlichen Magenfistel bedienten, jedoch, um die Verunreinigung mit Speiseresten und Schleim zu vermeiden, eine Ösophagotomie anlegten. Bei der Fütterung dieser Tiere, der sogenannten Scheinfütterung, wurde reichlich reiner Magensaft abgesondert. Einen Schritt weiter ging Heidenhain, dem es gelang, durch Abtrennung eines Teiles des Magens einen neuen Kleinmagen mit einem Ausführungsgang nach außen zu bilden, der ein verkleinertes Bild des ganzen Magens abgab. Diese Methode Heidenhains, die noch den Fehler hatte, daß sie die Magennerven durchtrennte und damit unphysiologische Verhältnisse schuf, wurde von Pawlow verbessert, der die Schnittführung bei dieser Magenoperation parallel den Nervenfasern legte, zwischen Hauptmagen und kleinen Magen eine äußere Brücke bestehen ließ, und so ein exakt mit Nerven versorgtes Magenstück herausschnitt, das er durch eine Naht zu einem isolierten kleinen Magen vereinigte. So hatte Pawlow die Möglichkeit, wenn die Operationswunden verheilt waren, die Magensekretion an diesem kleinen, unter natürlichen Innervationsverhältnissen stehenden Magen zu beobachten. Dieser Magenblindsack, wie er im Jahre 1894 im Laboratorium von Pawlow zum ersten Male hergestellt wurde, gab ein genaues Bild der Magensaftsekretion eines Ausschnittes der Magenwand, freilich konnte nicht erwartet werden, daß er der Magensaftproduktion des gesamten Magens von der Cardia bis zum Pylorus gleicht. Immerhin hat dieses Verfahren in den Händen Pawlow's und seiner

Schule zu ganz wichtigen, grundlegenden Ergebnissen geführt, die es ermöglichten, die Bedingungen der Magensaftsekretion unter Verhältnissen, die den physiologischen soweit angenähert waren, wie es irgend möglich war, zu studieren. Dieses konnte natürlich nur am Tiermagen Verwendung finden. Beim Menschen mußte man sich immer noch mit ungenaueren und primitiveren Methoden begnügen. Von einem Magenblindsack beim Menschen berichten Cade und Lataget, den sie bei einem zwanzigjährigen Mädchen fanden, der sich aus einem Magenbruch im ersten Lebensjahre gebildet hatte. An diesem Bruchsack, der vom Magen vollständig getrennt war, konnten C. und L. eine Sekretion feststellen, sobald der große Magen Saft sezernierte und die sogar auf Reize sich einstellte, die das Auge oder das Ohr der Patientin trafen, also unter ähnlichen Verhältnissen, wie bei der Scheinfütterung. Pawlow und seine Schule kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Azidität des Magensaftes eine ziemlich konstante Größe sei, die sich parallel mit der Geschwindigkeit der Absonderung des Saftes verändert.

„Je größer die Schnelligkeit der Saftsekretion, um so höher die Azidität und umgekehrt".

Die de facto beobachteten Schwankungen in der Azidität des Magensaftes führt Babkin und die Schule Pawlow's darauf zurück, daß dem an sich in seiner Zusammensetzung konstanten Magensaft in wechselnder Menge neutralisierende Substanzen beigefügt werden, wobei in erster Linie an den Magenschleim als neutralisierende Substanz gedacht wird. Ketscher, aus der Schule Pawlow's, erklärt die Schwankungen der Azidität des Magensaftes mit der verschieden großen Schnelligkeit, mit der der Saft an der mit Schleim bedeckten Magenwand abfließt. Je größer die Geschwindigkeit der Sekretion und damit des Abfließens sei, um so höher seien die Säurewerte, da der Saft nicht die nötige Zeit habe, sich am Schleim der Magenwand zu neutralisieren. Damit erklärt Ketscher, daß zu Beginn des Versuches die Azidität geringer ist, als auf der Höhe desselben und gegen Ende wieder abfällt. Ebenso glaubt Ketscher seine Theorie dadurch bewiesen, daß Magensaft, der einige Minuten im Magen verweilt, von geringerer Konzentration sei, wie der Saft, der kontinuierlich abfließe. Die Physiologen halten auch heute noch an dieser Theorie der konstanten Zusammensetzung des Magensaftes fest. (Kestner, Bickel und andere.) Von den Klinikern ist immer wieder dagegen Einspruch erhoben worden. Sie konnten das mit umso größerer Sicherheit tun, als die Einführung der fraktionierten Ausheberung in die Untersuchungsmethoden des Magens ihnen nunmehr die Möglichkeit gab, die Magensekretion fortlaufend und genauer zu verfolgen, als es bislang der einfachen Methode des Ewald Boas'schen Probefrühstücks möglich gewesen war. (Näheres siehe bei Katsch und Kalk, und Kalk.) Von Katsch insbesondere ist wiederholt betont worden, daß die Methode der fraktionierten Ausheberung

am Menschen keinen Anhalt für eine konstante Zusammensetzung des Magensaftes ergebe. Es ist hier nicht der Ort, auf die Beweise genauer einzugehen, die für die Richtigkeit dieser Ansicht vorliegen. Von Kalk allein und zusammen mit Katsch wurde die Ansicht vertreten, daß sich die Schwankungen in der Zusammensetzung des Magensaftes am ehesten dadurch erklären lassen, daß der Magen verschiedene sekretorische Funktionen aufweise, nämlich:

1. eine Säure-Sekretion,
2. eine wässerige Sekretion,
3. eine Ferment-Produktion,
4. eine Chlorid-Sekretion,
5. eine Schleim-Sekretion,

und daß Schwankungen in dem Aziditätgehalt des Mageninhaltes, wie wir sie auch am nicht durch eine Reizlösung erfüllten Magen mit der fraktionierten Ausheberung beobachten, in erster Linie darauf zurückzuführen seien, daß die Zusammensetzung des Mageninhaltes hinsichtlich dieser einzelnen Bestandteile schwankt, daß also vor allem wechselnde Verhältnisse zwischen wässeriger Sekretion und Säure-Sekretion auftreten. Manche klinische Beobachtung sprach dafür, z. B. die Beobachtung von Kalk bei Achylien und bei Säureverätzungen des Magens, wo gezeigt werden konnte, daß die einzelnen Arten der Magensekretion sich gegenüber den Schädigungen ganz verschieden widerstandsfähig erwiesen: z. B. Zerstörung der Säure-Sekretion, Erhaltenbleiben der viel weniger empfindlichen wässerigen Sekretion. Daß die Schleimsekretion die Rolle nicht spielen kann, die ihr die Physiologen zugewiesen haben, nämlich die einer wesentlichen Säure-Neutralisation in dem Maße, daß wirklich wesentliche Schwankungen der Azidität durch sie entstehen sollten, hatte bereits Bonis auf Anregung Kalk's mit physikalisch chemischer Technik gezeigt.

Die nachfolgende Arbeit ging von dem Gesichtspunkt aus, ob es sich nicht ermöglichen lassen würde, die einzelnen sekretorischen Funktionen pharmakologisch verschieden zu beeinflussen und so Schwankungen im unverdünnten Mageninhalt zu erzielen. Entsprechende Beobachtungen von Kalk und Siebert über die Wirkung des Atropins ließen das als wahrscheinlich erscheinen. Als Pharmaka, deren Wirkung auf die Zusammensetzung der Magensekretion studiert werden sollte, wurde Histamin, Atropin und Pilokarpin und eine Kombination von Histamin und Atropin und Histamin und Pilokarpin gewählt. Ueber die Wirkung dieser einzelnen Pharmaka auf die sekretorische Magenfunktion besteht ja schon eine zahlreiche Literatur. Mit der Wirkung des Histamins beschäftigen sich hauptsächlich Popielski, Rocklin und Gundlach an Tieren. Andere, wie Ammon, Keeton, Koch und Luckhard am Menschen. In die Klinik wirklich eingeführt wurde das Histamin von Kalk, der es zur Diffe-

renzierung der Achylien heranzog. In gleichem Sinne wollten es auch Dobson, Stuber und Nathanson später verwandt wissen. Als Mittel zur Differenzierung der Achylien hat das Histamin danach weitgehende Anwendung und Verbreitung gefunden. Als Angriffspunkt des Histamins kann man wohl mit Sicherheit die Magendrüsen selbst, vielleicht auch die in der Magenwand liegenden intramuralen Nervengeflechte bezeichnen, soweit sie auch nach Durchschneidung der extramuralen Magennerven noch beeinflußbar bleiben. Denn Versuche mit dem Bickel'schen nervenlosen Magen zeigten noch prompt und eindeutig die sekretionsfördernde Wirkung des Histamins (Watanabe), ja selbst ein Stück Magenschleimhaut, das man in die Mamma einpflanzte (Ivy), sprach auf Histamin in typischer Weise an. Die Ergebnisse, die die einzelnen Autoren über die Wirkung des Histamins fanden, gehen zum Teil sehr auseinander, was wohl an der verschiedenen Technik und den Fehlern der Untersuchungsmethoden liegen mag. Ziemlich einig sind wohl alle Autoren gewesen über die säuresteigende Wirkung des Histamins. (Delhougne, Vandorfy, K. Faber und zahlreiche andere.) Die zweite Wirkungskomponente des Histamins, d. h. die gleichzeitige M e n g e n steigerung, stellten neben anderen wie Mahler, Fernandez und Mogena besonders Katsch und Kalk fest, die ja, wie oben angeführt, dies auch praktisch an der Klinik verwerteten. Ueber das Verhalten der einzelnen Komponenten der sekretorischen Magenfunktion, sei es Säure- und Saftproduktion, kommen die einzelnen Autoren, die eine Trennung überhaupt machen, zu den verschiedensten Ergebnissen. Dérer und Separovic z. B. fanden, daß die wässerige Sekretion zu Beginn der Versuche überwiegt, andere, z. B. Matheson und Ammon fanden zuerst ein Ansteigen der Säurewerte und dann erst eine Mengensteigerung. Dinkin, der sich in jüngster Zeit mit der Histaminwirkung beschäftigt hat, fand, daß der jähe Anstieg der Aziditätswerte immer von einer reichlichen Sekretion begleitet war. Ein Ansteigen der Säurewerte ohne Mengensteigerung hat Dinkin nie beobachtet, so daß er zu dem Schluß kommt, daß andere gegenteilige Befunde auf ein Abfließen des Sekretes durch den offenen Pylorus zurückzuführen seien. Diesem Uebelstand der Versuche begegnet Dinkin damit, daß er von außen den Pylorus durch einen Wattebausch, der fest eingedrückt wird, abklemmt. Den höheren Anstieg der Säurewerte nach Histamin erklärt sich Dinkin dadurch, daß bei der durch Histamin bedingten reichlichen Sekretion reiner Magensaft abfließe, der durch Schleimbeimengungen nicht vermischt und so entsprechend wenig neutralisiert sei. Wichtig ist auch die Wirkung des Histamin auf die Pepsinsekretion, denn es zeigte sich, daß Histamin keineswegs die Pepsinsekretion in gleichem Maße steigert, wie die Säureproduktion. Im Gegenteil, der anfangs sezernierte Saft enthält Pepsin in wesentlichen Mengen, im späteren Verlauf der Histaminwirkung geht die Pepsinsekretion mit zunehmendem Säureanstieg zurück.

Vom Atropin ist wohl anzunehmen, daß es ähnlich wie sein Antagonist, das Pilokarpin, über den Vagus wirkt. Ob noch andere Angriffspunkte für das Atropin und Pilokarpin bestehen, ähnlich wie beim Histamin, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, da weder das eine noch das andere exakt bewiesen ist.

Auch über die Wirkung des Atropins auf die Magensekretion sind zahlreiche Arbeiten erschienen, so von Zeljony und Sawitsch, Bennet und T. Izod, Schwab, Kellermann, Mahler, Kalk und Siebert. Auch hier sind die Ergebnisse nicht ganz eindeutig. Zeljony und Sawitsch berichten über die Hemmung der safttreibenden Wirkung einer in das Duodenum eingebrachten Lösung von Fleischextrakt, nach subkutaner Injektion von Atropin. Kalk und Siebert fanden nach Atropin eine starke Herabsetzung der Nüchternsekretion, so daß es in einzelnen Fällen zum vollständigen Versiegen des Abflusses kam. Die Azidität wurde dabei nicht gleichmäßig beeinflußt.

Ueber die Wirkung des Pilokarpins hören wir z. B. von Bennet, der nach Pilokarpin eine Erhöhung der Säurewerte fand. Tschurilow und Zitowitsch, aus der Pawlow'schen Schule, kamen am Hund mit Pawlowmagen zu keinen einheitlichen Ergebnissen. Zahlreiche andere Versuche zur Klärung der Pilokarpinwirkung (Riegel, Aldor) am Menschen scheiterten, da sie nicht mit einwandfreier Methodik (einmalige Ausheberung) arbeiteten. Erst Katsch und Egan, die vor dem Kriege ihre Versuche mit der fraktionierten Ausheberung ausführten, fanden, daß Pilokarpin die Säurewerte herabsetze und waren der Ansicht, daß diese Herabsetzung der Säurewerte auf eine vermehrte Schleimsekretion zurückzuführen sei. Bennet, der Versuche nach dem Kriege ebenfalls mit der Methode der fraktionierten Ausheberung aufnahm, fand nach Pilokarpin keine einheitlichen Ergebnisse. Kalk berichtet dann zu gleicher Zeit, wie Bennet über den Einfluß des Pilokarpins auf die Magensekretion und fand bei fast all seinen Versuchen eine Herabsetzung des Säurewertes, zum Teil sogar eine sehr erhebliche. Diese Tatsache fand Kalk überraschend, da er von Pilokarpin, als dem Erreger des Sekretionsnerves des Magens, des Stimulans des Vagus, eher eine Steigerung der Magensäuresekretion erwartet hatte und in Pilokarpin den Antagonisten zu Atropin sah, dessen aziditätshemmende Wirkung damals nach Arbeiten von Riegel, Bennet und anderen angenommen wurde. Hinsichtlich der wässerigen Sekretion fand Kalk nach Pilokarpin stets eine Steigerung. Diese Untersuchungsergebnisse Kalk's scheinen heute, nachdem Untersuchungen zeigten, daß der Magenschleim nicht als wesentlicher Neutralisator des Magensaftes in Frage kommt, jedoch nur verständlich unter dem Gesichtspunkt einer geteilten sekretorischen Magenfunktion, d. h. n. a., einer wässerigen und Säure-Sekretion.

Interessant sind in diesem Zusammenhange auch die Mitteilungen Vineberg's, der eine Verschiebung der einzelnen Komponenten des

Magensaftes (Schleim, H C L, Pepsin) dadurch erreicht, daß er den Vagus mit verschieden starken Induktionsströmen reizt.

Auch Babkin fand in jüngster Zeit bei Versuchen am Hund, daß die Zusammensetzung des Magensaftes nach den verschiedenen Reizen durch Induktionsströme variiere.

Mit der Wirkung des Atropins auf einen bereits unter Histaminwirkung stehenden Magen befaßte sich Polland, der feststellte, daß Atropin die mengensteigende Wirkung des Histamins zu hemmen vermag, jedoch auf die Säurewerte keinen direkten Einfluß habe. Er bekam also nach Histamin + Atropin zwar kleine Sekretmengen, jedoch höhere Säurewerte.

Wie wir sehen, wird die Wirkung der einzelnen Pharmaka auf die sekretorische Magenfunktion sehr verschieden beurteilt Diese voneinander abweichenden Ergebnisse sind wohl in erster Linie auf die verschiedenen Untersuchungsmethoden, die verschiedene Dosierung und ihre Fehlerquellen zurückzuführen. Die meisten Autoren heberten nach verschieden langer Zeit aus, was schon einheitliche Ergebnisse ausschließt. Erst nach der Einführung der fraktionierenden Ausheberung konnte man sich ein genaues Bild der Magensekretion machen, da man zu jeder Zeit den Mageninhalt während des Versuches untersuchen konnte. Erst dann war es auch möglich, die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren, die sich der gleichen Untersuchungsmethode bedienten, gegeneinander abzuwägen. Zwei weitere bedeutende Faktoren wurden meist außer acht gelassen, das sind der Abfluß des Magensaftes durch den Pylorus und der duodenale Rückfluß mit seiner neutralisierenden, zumindest verdünnenden Wirkung.

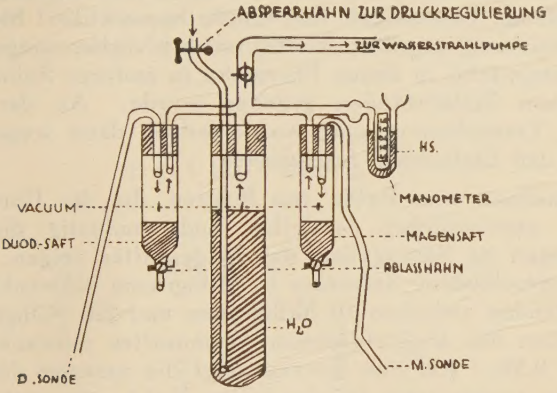
Beiden Uebelständen kann man nur begegnen, entweder durch den Versuch eines Pylorusverschlusses, Druck von außen, nach Dinkin, oder durch die Versuchsanordnung der Doppelsonde nach Kalk, bei der zwei Sonden gelegt werden, eine auf den Magengrund und eine in das Duodenum. Beide Sonden werden an je einem Zylinder angeschlossen, der durch eine Wasserstrahlpumpe unter negativem Druck steht. Auf diese Weise erreicht man eine konstante Saugwirkung, die jederzeit regulierbar ist und die, da an dem Zylinder ein Manometer angeschlossen ist, auch meßbar ist. An den Zylindern sind Ablaßhähne angebracht, so daß alle 10 Minuten der Magen bzw. Duodenalsaft abgenommen werden kann. (Siehe Abbildung Seite 9.)

Diese Versuchsanordnung wurde auch bei den nachfolgenden Untersuchungen verwandt.

Zusammenfassend kann zu Vorstehendem noch gesagt werden, daß die Ansicht Pawlow's und seiner Schule von der konstanten Zusammensetzung des Magensaftes jahrzehntelang fast uneingeschränkt,

wenn auch oft widersprochen, geherrscht hat, da alle Untersuchungen der ersten Jahrzehnte nach Pawlow keine eindeutigen Resultate gezeitigt haben, die die Ansichten Pawlow's hätten umstoßen können.

In vorliegender Arbeit wurde an 24 Patienten die Wirkung von Histamin in Kombination mit Atropin und Pilokarpin auf die sekretorische Magenfunktion untersucht; denn diese Versuchsanordnung

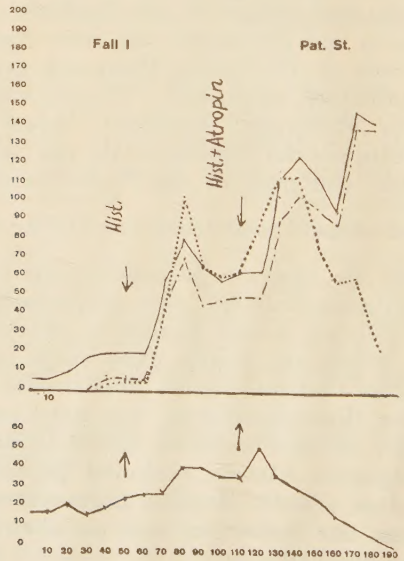


scheint uns zu unserem Zwecke klarer und eindeutiger, als die Reizung der Magensekretion durch eine eingeführte Reizlösung, die ja den abgesonderten Magensaft verdünnt und die Gewinnung eines reinen Magensekretes, auf die es uns ankommt, verhindert. Wir beobachten erst die Nüchternsekretion, dann die Reaktion des Magens auf Histamin und schließlich die Reaktion auf Histamin und Atropin und Histamin und Pilokarpin, um einen Vergleich zu haben. Der Magensaft wurde in 10-Minuten-Portionen gesammelt und auf Mengen- und Säurewerte untersucht. Ferner wurde die gesamte HCL-Produktion in Milligramm bestimmt, indem die gefundenen HCL-Titrations-Werte mit der Molekularzahl von Salzsäure = 0,00365 multipliziert werden, und man so die Prozentzahl der HCL-Werte erhält. Dann wird diese Prozentzahl der HCL mit den $\frac{\text{Mengen}}{100}$ multipliziert und so die absolute Salzsäuremenge in Milligramm ermittelt. Die Versuchsanordnung war folgendermaßen, daß dem Patienten nach Einführung beider Sonden ca. 40 bis 60 Minuten die Nüchternsekretion beobachtet wurde, dann wurde in allen Fällen pro Person 0,0008 Gramm Histamin (Imido Roche) subkutan verabreicht. Nach Abklingen der Histaminwirkung, was meist nach 60 bis 80 Minuten der Fall war, wurden nochmals 0,0008 Gramm Histamin und gleichzeitig 1 Milligramm Atropin subkutan gegeben. Dann wurde der Magensaft weiter alle 10 Minuten abgenommen, bis zum vollständigen Versiegen der Sekretion, was in allen Fällen nach ca. 80 bis 120 Minuten der Fall war.

In den Versuchen mit Histamin-Pilokarpin wurde in gleicher Weise verfahren, nur wurde hier 1 cg. pro Person gegeben. Unangenehme Nebenerscheinungen traten nach den Injektionen nie auf, abgesehen davon, daß die meisten Patienten nach Histamin einen roten Kopf bekamen und eine Quaddel an der Injektionsstelle und einige am Schluß des Versuches über Kopfschmerzen klagten. Nach Atropin macht sich in den meisten Fällen bei der angewandten Dosis eine erhebliche Trockenheit im Munde bemerkbar. Bis zu dieser Versuchsanordnung gegriffen wurde, wurden vorher einige motivierte Versuche angestellt, in denen Pharmaka in anderer Reihenfolge und verschiedenen Zeitabständen gegeben wurde. An der oben angegebenen Versuchsanordnung wurde jedoch dann wegen der Eindeutigkeit und Einfachheit festgehalten.

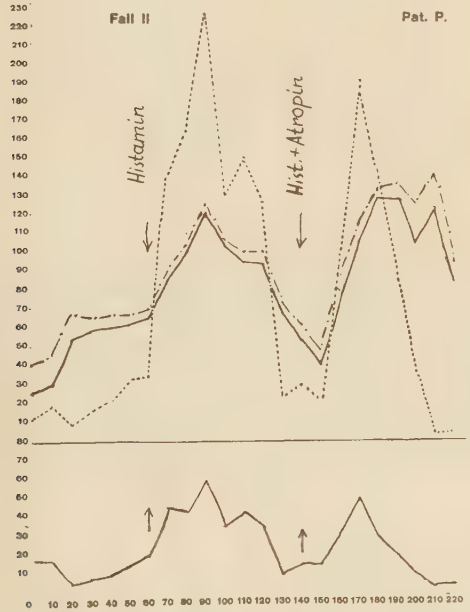
Anschließend eine Reihe von Kurven, die die Untersuchungsergebnisse anschaulichst darstellen und eindeutig die enormen Schwankungen im Säuregehalt des Magensaftes zeigen. Auch die absolut ausgeschiedene Salzsäure in Milligramm schwankt in 10-Minuten-Abständen zwischen 10 Milligramm und 228 Milligramm. Die Konzentration des abgeschiedenen Magensaftes schwankt zwischen 0,02% und 0,5%. Auf den Kurven zeigt die unterste die Menge in ccm an, die ausgezogene die der freien H C L, die gestrichelte die Gesamt-Azidität und die gepunktete Kurve die absolute H C L-Menge in Milligramm.

Fall I. Patient St.



Die Kurve beginnt anacid, um auf Histamin-HCL-Werte von 70/80 und absolute HCL-Mengen von 100 Milligramm in 10 Minuten zu erreichen. Nach Histamin und Atropin steigen die HCL-Werte auf 138/148, wobei die ausgeschiedene Menge des Magensaftes nach einer ganz kurzen Vermehrung ständig abnimmt. In dieser Kurve sieht man besonders deutlich, wie trotz abnehmender Sekretmenge die HCL-Titrations-Werte enorm steigen, was nur mit einer starken Zunahme der HCL-Konzentration des Magensaftes zu erklären ist. Die Sekretion versiegt hier nach 80 Minuten nach der Atropingabe vollständig.

Fall II. Patient P.



In dieser Kurve steigen die HCL-Werte nach Histamin auf 120/125, nach Histamin und Atropin bis auf 128/138. Besonders erwähnenswert ist bei diesem Versuch die große Differenz in der absoluten Salzsäuremenge nach Histamin und Atropin. Auch in diesem Falle erst eine kleine Mengensteigerung und dann ebenfalls ein ständiger Abfall der Sekretmengen bis zum Versiegen der Sekretion nach 80 Minuten.

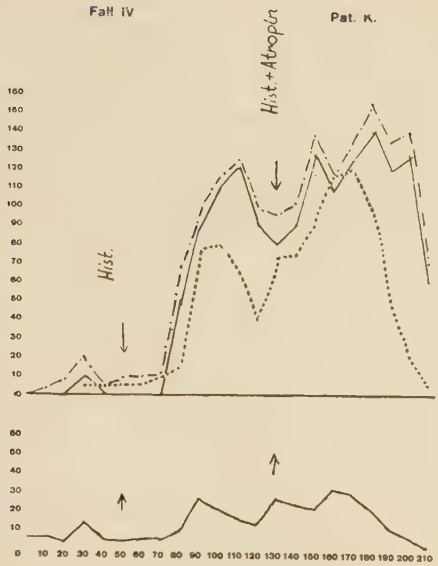
Fall III. Patient Th.

Hier steigen die HCL-Werte nach Histamin allein 116/124 und nach Histamin und Atropin bis auf 136/144. Die Kurve der Sekretmengen zeigt nach Histamin eine Steigerung und nach Histamin und Atropin einen geringen Abfall, nach einer kurzen Steigerung von nur 10 Minuten. Deutlich kommt in dieser Kurve zum Ausdruck, daß nach Histamin und Atropin die absolut ausgeschiedenen Säuremengen größer sein können, als nach Histamin allein.

Fall IV. Patient K.

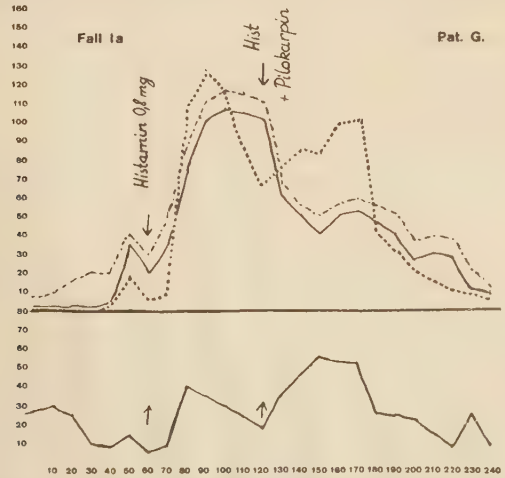
Hier finden sich nach Histamin HCL-Werte von 120/125, nach Histamin und Atropin HCL-Werte von 140/154. Die Mengenverhältnisse sind analog den bereits angeführten Kurven.

Nun folgen zwei Kurven aus der zweiten Versuchsreihe, die mit Histamin und Histamin in Kombination mit Pilokarpin ausgeführt wurden, um die Untersuchungsergebnisse der ersten Versuchsreihe zu kontrollieren und evtl. zu stützen, da man bei Pilokarpin, als dem Antagonisten des Atropins genau umgekehrte Verhältnisse erwarten mußte, was auch durch die Untersuchungen voll bestätigt wurde.



Fall Ia. Patient G.

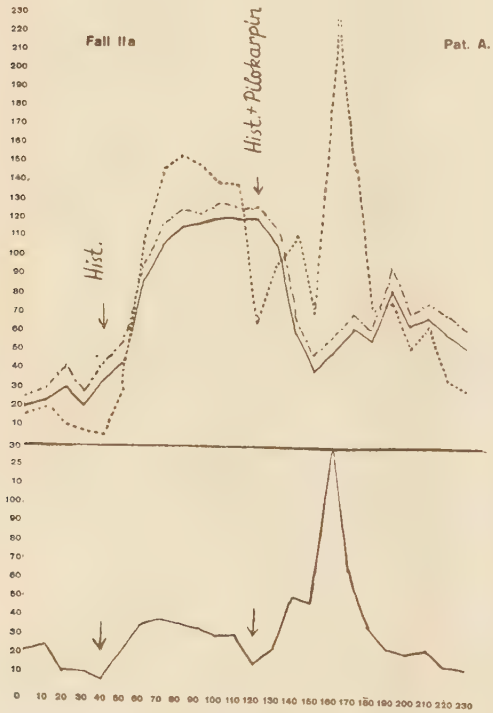
In dieser Kurve hat man nach Histamin allein Säurewerte von 106/116 festgestellt, nach Histamin und Pilokarpin beträgt der höchste



Säurewert 52/58. Ebenso ist nach Histamin allein die absolut ausgeschiedene Säuremenge größer als nach Histamin und Pilokarpin

und das, obwohl nach Histamin und Pilokarpin die Magensaftsekretion rein mengenmäßig erheblich größer ist, als nach Histamin allein. Man hat also in diesem Falle das umgekehrte Verhältnis zur ersten Versuchsreihe, bei größeren Mengen Magensaft kleinere HCL-Werte, also einen wässerigen, weniger konzentrierten Magensaft. Zwei Stunden nach der Pilokarpin-Injektion sezernierte der Magen, im Gegensatz zu Atropin, immer noch reichlich Saft, jedoch wurden die Versuche nach dieser Zeit abgebrochen.

Fall IIa. Patient A.



In diesem Falle sind die höchsten HCL-Werte nach Histamin allein 120/128 und die höchsten Säure-Werte nach Histamin und Pilokarpin nur 82/94. Also auch hier einwandfrei ein starkes Abfallen der Säurewerte nach Histamin und Pilokarpin. Daß bei diesem Versuch die absolut ausgeschiedene Salzsäure nach Histamin und Pilokarpin in einem 10-Minuten-Abschnitt 228 Milligramm erreicht, ist wohl auf die enorme Menge des ausgeschiedenen Saftes in diesem 10-Minuten-Abschnitt (130 ccm) zurückzuführen.

Nach Histamin und Pilokarpin tritt in den beiden eingefügten Kurven eine enorme Mengensteigerung auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in allen Fällen bei diesen Versuchen nach Histamin ein starkes Ansteigen der Azidität bis zu 120/145 und ein ebensolches Ansteigen der Sekretmengen bis zu 125 ccm in 10 Minuten zu finden war.

Das Maximum der Azidität ist meist nach 30 Minuten, vereinzelt erst nach 50 und 60 Minuten, das Maximum in der Sekretmenge ist meist nach 30 bis 40 Minuten erreicht. Danach kann man wohl sagen, daß Azidität und Mengensteigerung ziemlich gleichzeitig verlaufen.

Nach Histamin-Atropin tritt in allen Fällen erneut ein jäher Anstieg der Aziditätswerte ein, und zwar meist um 20—30° höher als nach Histamin allein. Die Sekretmengen nehmen nach Histamin-Atropin konstant, meist stufenweise, ab. Unmittelbar nach der Injektion ist in zwei Drittel der Fälle noch eine 20 höchstens 30 Minuten dauernde Vermehrung des Sekretes festzustellen, was wohl dadurch zu erklären ist, daß Histamin und Atropin gleichzeitig gegeben, eine verschieden lange Zeit brauchen, um zur Wirksamkeit zu kommen. Anfänglich ist noch eine kurz dauernde Histaminwirkung, auch hinsichtlich der Sekretmengen feststellbar, ehe es noch zu der beabsichtigten Atropinwirkung kommt, da Histamin seine Wirkung rascher entfaltet, als Atropin. In allen Fällen kommt es in spätestens 70 bis 100 Minuten zum vollständigen Versiegen der Sekretion, wobei die Säurewerte gleich hoch bleiben, oder noch ansteigen.

Bei den Versuchen mit Histamin-Pilokarpin erhält man ein getreues Spiegelbild der Histamin-Atropin-Versuche, d. h., die Azidität fällt nach Histamin-Pilokarpin in jedem Falle prompt ab, und zwar um 60—80°, während mengenmäßig die Sekretion sich auf das zweija sogar dreifache steigert. Das Maximum der Sekretmenge zeigt sich 30 bis 40 Minuten nach der Injektion, der Aziditätsabfall beginnt sofort nach der Injektion und erreicht die tiefste Schwelle ebenfalls nach 30 bis 40 Minuten. Also decken sich niedrigste HCL-Werte mit größten Sekretmengen.

Nach diesen Versuchen kann wohl als einwandfrei angesehen werden, daß Histamin in zweifacher Weise wirkt, erstens, säuresteigernd, zweitens, mengensteigernd. Ferner, daß Atropin und Pilokarpin in jedem Falle in erster Linie auf die rein mengenmäßige Sekretion, und zwar auf die w ä s s e r i g e Sekretion, wirken, nämlich Atropin hemmend und Pilokarpin fördernd.

Daß Atropin und Pilokarpin nur auf die eine Komponente der Histaminwirkung Einfluß haben, ist wohl durch die verschiedenen Angriffspunkte der beiden Pharmakagruppen zu erklären. Die Säuresteigerung nach Histamin-Atropin ist durch die höhere Konzentration, die Beschränkung der wässerigen Sekretion, zu erklären,

während umgekehrt der Abfall der Säurewerte nach Histamin-Pilokarpin auf die Vermehrung der wässrigen Sekretion und die Verdünnung des Sekrets zurückzuführen ist.

Wie die Pharmaka auf die übrigen Komponenten der Magensekretion (Schleim, Chloridsekr. Pepsin usw.) wirken, ist hier nicht untersucht worden.

Sämtliche Organe des menschlichen Körpers passen sich der jeweiligen Beanspruchung an. Warum sollte gerade der Magen, der am meisten wohl von allen Organen verschiedenen Einflüssen ausgesetzt ist, nach einem konstanten Schema arbeiten. Daß sich die Konzentration des Magensaftes durch die verschiedenartige Beeinflussung der einzelnen Komponenten der Magensekretion durch verschiedene Pharmaka verändern läßt, ist wohl nach den vorliegenden Versuchen nicht zu bezweifeln. Aehnlich der Wirkung dieser Pharmaka ist wohl die Wirkung der einzelnen Speisen, d. h. mehr oder weniger säuresteigernd. Es ist also wohl anzunehmen, daß der operativ nicht veränderte, menschliche Magen auf die verschiedenen Speisen mit wechselnder Saftsekretion in der Form anspricht, daß sich die einzelnen Komponenten der Magensaftsekretion gegeneinander verschieben.

Literatur.

B. P. Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Verlag Springer 1914.

— Trans. roy Soz. Canada V Biol. Sci III S. 24, 201—205 (1930).

A. Vineberg: ebenda 24, 189—191 (1930).

von Bassow: nach Babkin, die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen p. 90.

von Blondlot: ebenda.

Bennet, T. Izoch: Brit. med. Journal Nr. 3244 S. 366—70 (1923).

Bickel: Sitzungsberichte der Kgl. pr. Akad. d. Wissenschaften, Jahrg. 1908 S. 1144.

Cade und Latarjet: Journale de Psychologie generale 1905, T. VII p. 221.

Fr. Delhougne: Archiv f. Verdauungskrankheiten, Bd. XLV Heft 5/6, 1929.

— Dtsch. Arch. klin. med. 1926, 150, 373.

Dérer und Separovic: Histamin, Zit. n. Feldberg und Schilf.

Matheson und Ammon: ebenda 204/482.

Walter Dietrich: Diss. Leipzig 1930.

Dinkin: Klinische Wochenschrift 1930/1217; 1929/1402.

Dinkin und Lichtig: Klinische Wochenschrift, 1930/1499.

Dinkin und Wolff: Klinische Wochenschrift, 1931/1025.

K. E. Duthie: Quart. I. med. 23, 447—49 (1930).

Fr. Erban: Wiener Archiv f. innere Medizin, Bd. XX Heft 3, 1930.

Feldberg und E. Schilf: Histamin. Verlag Springer 1930.

Fernandez und Mogena: Archiv für Verdauungskrankheiten. 42/104, 1928.

M. N. Gubergritz n. I. S. Glusmann: Zeitschrift f. d. gesamte experim. Medizin, Bd. 66 Heft 1 u. 2.

Kalk: Archiv f. Verdauungskrankheiten, Bd. XXXII Heft 5/6.

— Magen- und Duodenalgeschwür, Neue Dtsch. Klinik, Bd. VI.

Kalk und Siebert: Archiv f. Verdauungskrankheiten, 1927 Heft 5/6, Bd. XI XV.

Katsch und Kalk: Klinische Wochenschrift 1926 Nr. 25.

E. Kellermann: Archiv f. Verdauungskrankheiten, Bd. XLV Heft 1/2 (1929).

Kestner: Handbuch der normalen Pathologie, Psychologie, Bd. XVI, Erste Hälfte.

Ketscher: Diss. St. Petersburg 1890.

Erwin Kohn: Wiener Klinische Wochenschrift, 1928 Nr. 34.

Mahler: Wiener Archiv f. innere Medizin, Bd. XIX Heft 3, 1929.

I. P. Pawlow: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Vorlesungen. Wiesbaden 1898, S. 18.

Popielski nach Babkin: S. 190.

Rheinbold: ebenda S. 189, 191, 194.
Polland: I. clin. Invest. 319/332, 1930.
Riegel: Zeitschrift f. Klin. Medizin, Bd. 3/7 1899.
Rothlin, Gundlach, Keeton: Histamin, Zit. n. Feldberg und Schilf.
Koch und Luckhard: ebenda S. 131, 133, 134.
E. Schwab: Zeitschrift f. d. ges. experim. Medizin, Bd. 65 Heft 5/6 (1929); ebenda Bd. 62 5/6; ebenda Bd. 63 1/2.
I. Vandorfy: Archiv f. Verdauungskrankheiten, Bd. XLIV Heft 3/4.
A. Vineberg und B. P. Babkin: Amer. I. Physiol, 97, 69—73 1931.
Zeljony und Sawitsch: Verhandlungen der Gesellschaft russischer Aerzte zu St. Petersburg, 1911/12.

Lebenslauf.

Ich, Hermann Zwecker, geboren am 11. Januar 1905, als Sohn des prakt. Arztes Dr. Zwecker in Waldfischbach. Nach Besuch der Volksschule in Waldfischbach kam ich auf das Gymnasium und absolvierte 1924 in Aschaffenburg am Main. Meinen medizinischen Studien oblag ich in Würzburg, wo ich 1926 meine ärztliche Vorprüfung bestand, dann in Innsbruck und Berlin, wo ich 1929 mein medizinisches Staatsexamen bestand. Als Medizinalpraktikant war ich tätig in der Universitätshautklinik der Charité, auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses St. Dominikus Stift in Hermsdorf und an der II. medizinischen Klinik der Charité.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Privatdozent Dr. Kalk für die Stellung des Themas und seine Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.